

**PENGARUH HPMC DAN GLISEROL TERHADAP
TRANSPOR TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCI DALAM
SEDIAAN MATRIKS *PATCH* DENGAN METODE DESAIN
FAKTORIAL**



**CINTHYA PISESSA GUNAWAN
2443006041**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

2010

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh HPMC dan Gliserol terhadap Transpor Transdermal Propranolol HCl dalam Matriks Sediaan Patch dengan Metode Desain Faktorial** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 25 Juni 2010



Cinthy Pisessa Gunawan
2443006041

**LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH
NON PLAGIAT**

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 25 Juni 2010



Cinthya Pisessa Gunawan
2443006041



LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

**PENGARUH HPMC DAN GLISEROL TERHADAP TRANSPOR
TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCL DALAM
MATRIKS SEDIAAN *PATCH* DENGAN
METODE DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH :

CINTHYA PISSA GUNAWAN

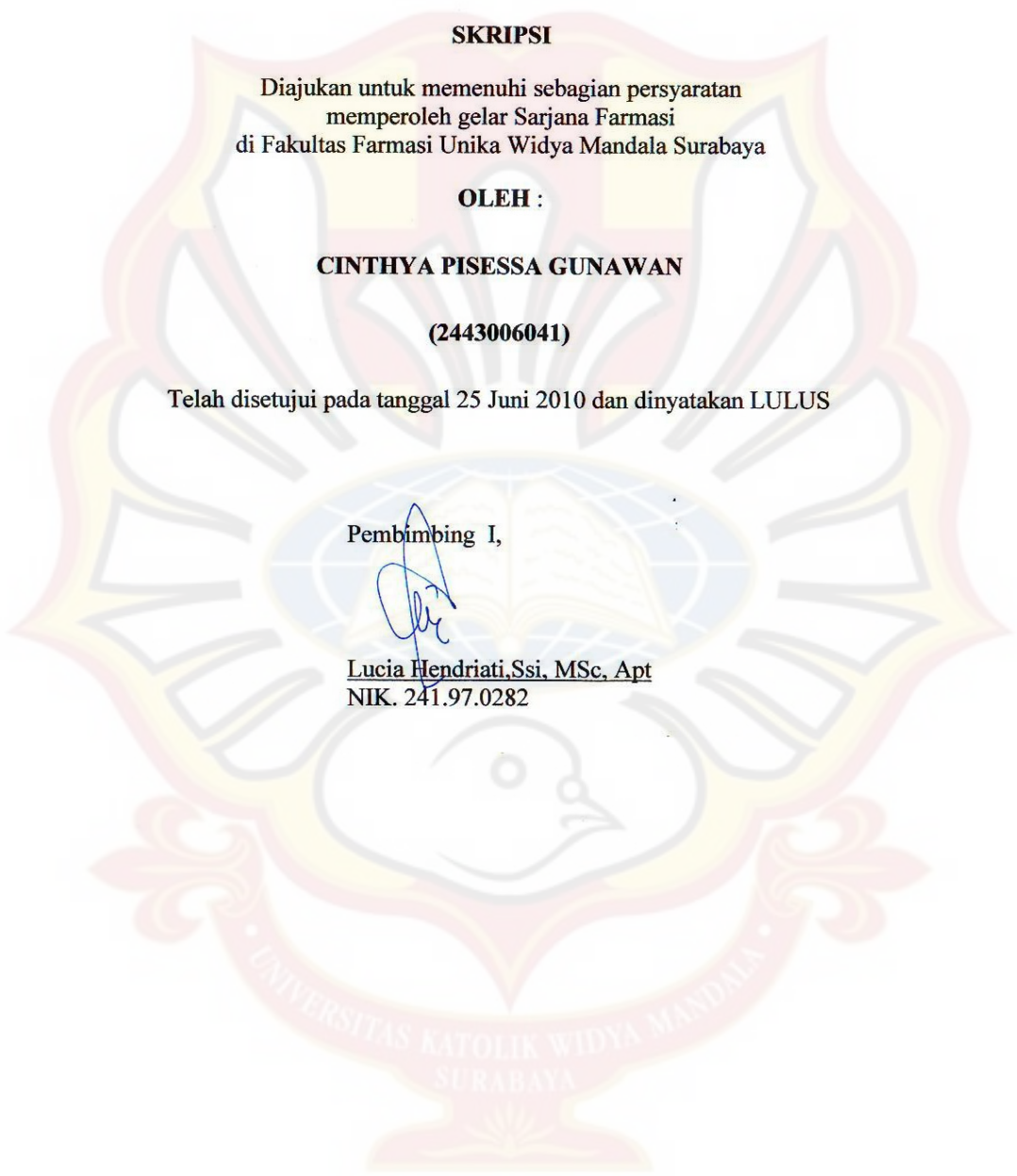
(2443006041)

Telah disetujui pada tanggal 25 Juni 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Lucia Hendriati, Ssi, MSc, Apt
NIK. 241.97.0282



ABSTRAK

PENGARUH HPMC DAN GLISEROL TERHADAP TRANSPOR TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCL DALAM MATRIKS SEDIAAN *PATCH* DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

Cinthya Pisessa Gunawan
2443006041

Propranolol HCl adalah salah satu β -blockers dengan waktu rentang terapi panjang untuk hipertensi dan umumnya dikonsumsi oral akan menyebabkan bioavailabilitas obat menjadi menurun karena proses metabolisme lintas pertama di hati. Oleh karena itu propranolol HCl dibuat dalam sediaan transdermal. Dalam penelitian ini *patch* transdermal propranolol HCl menggunakan matriks HPMC dan gliserol sebagai *plasticizer*. Rilis dan kinetika permeasi kulit diuji secara *in vitro* dan *in vivo* melalui alat *franz diffusion cell*. Metode yang digunakan adalah teknik optimasi *factorial design*. Konsentrasi HPMC yang digunakan adalah 10% dan 35%, sedangkan untuk gliserol adalah 5% dan 10%. Data yang memiliki fluks penetrasi dan pelepasan tertinggi adalah formula dengan matriks HPMC rendah. Gliserol dan HPMC akan meningkatkan efek kinetika penetrasi dan pelepasan apabila dikombinasikan. Berdasarkan perhitungan sistematis *factorial design*, kadar HPMC sebesar 10% dan gliserol dengan kadar 2% akan memberikan fluks pelepasan 5.757 $\mu\text{g/ml jam}$ dan fluks penetrasi 0.096 $\mu\text{g/ml jam}$. Respon optimal terpilih adalah 0.946203 $\mu\text{g/ml}$, dimana masih masuk rentang terapi apabila kadar tersebut dikalikan dengan luas sediaan *patch*, yaitu 11.354436 $\mu\text{g/ml}$.

Kata kunci: HPMC, gliserol, propranolol HCl, *factorial design*, *patch*, transdermal

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF HPMC AND GLYCEROL TO TRANSDERMAL TRANSPORT OF PROPRANOLOL HCL IN MATRICES PATCH BY FACTORIAL DESIGN METHOD

Cinthya Pisessa Gunawan
2443006041

Propranolol HCl is one of a β -blockers widely used in the treatment of antihypertensive with wide range of therapy time and generally consumed by oral administration can cause bioavailability is low because of significant first pass hepatic metabolism. Therefore propranolol HCl available in transdermal delivery system. In experiment of transdermal patch of propranolol HCl using HPMC as matrices and glycerol as plasticizer of formula. Release and skin permeation kinetics of patch were examined in the in vitro and in vivo studies using a Franz-type diffusion cell. The method to optimize the experiment is factorial design method. Concentration HPMC are used in 10% and 35%, whereas concentration of glycerol are 5% and 10%. Formula of patch which has flux of penetration and release higher than the other formula is formula with lower of concentration matrices HPMC. Glycerol and HPMC will increase effect of penetration and release of propranolol, when two of them combined. According to mathematical systematically of factorial design, concentration of HPMC is 10% and concentration of glycerol is 2% will produce flux of release drug on plasma 5.757 $\mu\text{g/ml}$ hour and flux penetration is 0.096 $\mu\text{g/ml}$ hour. Optimize response that selected in 0.946203 $\mu\text{g/ml}$. Whereas there are still be included in therapy range if the concentration multiplied with wide of patch, that is 11.354436 $\mu\text{g/ml}$.

Keywords: HPMC, gliserol, propranolol HCl, *factorial design*, *patch*, *transdermal*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan, atas penyertaanNya skripsi ini dapat terselesaikan tepat pada waktunya. Skripsi ini disusun untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat sarjana S-1 pada fakultas Farmasi Program Sarjana Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Selama pengerjaan skripsi ini, penulis banyak memperoleh bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terimakasih setulusnya kepada :

1. Lucia Hendriati, S.Si., M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu dan memberikan bimbingan dalam penyusunan skripsi.
2. Dra. Idajani Hadinoto, MS, Apt dan Senny Yeseri Esar, S.Si., Apt., selaku dewan penguji atas segala saran dan masukan yang sangat berharga untuk peningkatan kualitas skripsi ini.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu pada fakultas ini.
4. PT. Deka Medika, yang telah memberikan bantuan bahan baku propranolol HCl.

5. Kepala Laboratorium Sediaan Solida dan Kepala Laboratorium Sediaan Likuida Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah meluangakan waktu dan membantu penelitian ini.
6. Papa, mama, Jojo, Yennywati, Stephany, Freddy, Ivan, dan teman-teman lainnya yang ikut memberi bantuan dan dukungan sehingga penelitian skripsi ini berjalan dengan lancar.
7. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah memberi bantuan dan dukungan sehingga penelitian ini terlaksana dengan lancar.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna meskipun telah diusahakan semaksimal mungkin, oleh karena itu semua masukan berharga dari berbagai pihak sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat memperkaya ilmu kefarmasian pada khususnya dan ilmu pengetahuan pada umumnya.

Surabaya, 25 Juni 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG.....	xii
BAB	
1. PENDAHULUAN.....	1
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Sediaan Transdermal.....	5
2.2 Anatomi Kulit.....	6
2.3 Jalur Penetrasi Perkutan.....	9
2.4 Kinetika Pelepasan Obat dari Sediaan Transdermal.....	10

2.5	Parameter Fisikokimia yang Mempengaruhi	
	Absorpsi Perokutan.....	11
2.6	HPMC.....	13
2.7	Gliserol.....	15
2.8	Propranolol HCl.....	15
2.9	Alat Uji Difusi <i>in vitro</i>	17
2.10	Membran Kulit.....	18
2.11	Faktorial Desain.....	21
2.12	Penelitian Terdahulu.....	21
2.13	Perhitungan Dosis.....	22
3.	METODE PENELITIAN.....	24
3.1	Bahan dan Alat Penelitian.....	24
3.2	Tahapan Penelitian.....	24
3.3	Evaluasi Patch.....	31
3.4	Analisa Data.....	33
3.5	Skema Kerja.....	34
4.	HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN... ..	35
4.1	Validasi Metode Penetapan Kadar.....	35
4.2	Evaluasi Patch.....	37
4.3	Hasil Uji Pelepasan Propranolol HCl dengan Gliserol.....	38
4.4	Hasil Uji Penetrasi Propranolol HCl dengan Gliserol.....	42
4.5	Hasil Uji Pelepasan Propranolol HCl Sesuai <i>Factorial Design</i>	44
4.6	Hasil Uji Penetrasi Propranolol HCl Sesuai <i>Factorial</i> <i>Design</i>	47
4.7	Penentuan Kondisi Uji Optimum Teoritis.....	49

5. SIMPULAN	54
5.1 Simpulan.....	54
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN	



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Percobaan Validasi Metode Analisa Propranolol HCl.....	60
2. Data-data dan <i>Moisture Content</i>	65
3. Jumlah Propranolol HCl yang Melintasi Membran sebagai Fungsi Akar Waktu.....	68
4. Jumlah Propranolol HCl yang Melintasi Membran sebagai Fungsi Waktu.....	69
5. Perhitungan Anava Untuk Model Pelepasan.....	70
6. Perhitungan Anava Untuk Model Penetrasi.....	72
7. Kondisi Uji Optimal.....	74

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Pengenceran Baku Kerja Propranolol	
HCl.....	25
3.2 Pengenceran untuk Linearitas.....	27
3.3 Formula HPMC dan Gliserol Sesuai dengan	
Desain Faktorial.....	30
3.4 Formulasi sediaan <i>patch</i> propranolol	
HCl.....	30
4.1 Validasi Metode Penetapan Kadar Propranolol HCl	
dalam Dapar Fosfat pH 7,4.....	36
4.2 Tabel <i>Moisture Content Patch</i> Propranolol	
HCl.....	37
4.3 Tabel Evaluasi Penampilan Fisik	
<i>Patch</i>	38
4.4 Persamaan Regresi Linier pada Pelepasan Propranolol	
HCl.....	41
4.5 Persamaan Regresi Linier pada Penetrasi Propranolol	
HCl.....	43
4.6 Penentuan Kondisi Uji Optimal.....	49
4.7 Prediksi Kondisi Uji Optimal.....	50
4.8 Prediksi matematis Faktor dengan Respon	
Terbesar.....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Skema susunan <i>patch</i>	6
2.2 Skema stratum korneum.....	8
2.3 Asam lemak bebas (a) dan <i>Ceramide</i> (b).....	8
2.4 Skema rute penetrasi perkutan.....	9
2.5 Struktur molekul gliserol.....	15
2.6 Struktur molekul propranolol HCl.....	17
2.7 <i>Franz diffusion cell</i>	18
2.8 Regresi koefisien permeabilitas untuk manusia, <i>Hairless mouse</i> (HLMouse), <i>hairless rat</i> (HLRat), <i>rat</i> dan kulit ular sebagai fungsi dari log K_{ow}	20
4.1 Panjang gelombang maksimal penetapan kadar propranolol HCl.....	35
4.2 Profil Uji Pelepasan Propranolol HCl yang Tertranspor Melewati Membran Selulose Asetat Pada Formula -1, A, B dan AB.....	40
4.3 Profil Uji Penetrasi Propranolol HCl yang Tertranspor Melewati Membran Kulit Tikus Pada Formula -1, A, B dan AB.....	43
4.4 Pengaruh Masing-Masing Faktor HPMC (a), Faktor Gliserol (b), dan Interaksi Kedua Faktor (c) Terhadap Fluks Pelepasan Propranolol HCl.....	46

4.5	Pengaruh Masing-Masing Faktor HPMC (a), Faktor .Gliserol (b), dan Interaksi Kedua Faktor (c) Terhadap .Fluks Penetrasi Propranolol HCl.....	48
4.6	<i>Contour Plot</i> Fluks Penetrasi Propranolol HCl (a), Fluks Penetrasi Propranolol HCl (b), dan <i>Overlay</i> <i>Plot</i> dari Fluks Penetrasi dan Pelepasan (c).....	52
4.7	<i>Overlay</i> Fluks Penetrasi dan Pelepasan Propranolol HCl.....	53



DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Singkatan		Halaman
μm	Mikrometer.....	7
$K_{O/W}$	Koefisien partisi minyak air.....	12
HPMC	Hidroksi propil metil selulosa.....	13
Propranolol HCl	Propranolol hidroklorida.....	15
HLMouse	Hairless mouse.....	20
HLRat	Hairless rat.....	20
Cp.ss	Konsentrasi obat dalam plasma.....	23
LOD	Limit of Detection.....	28
LOQ	Limit of Quantitation.....	28
Nm	nanometer.....	24
KV	Koefisien varian.....	28